

A289

(19) Országkód:

**HU**

**MAGYAR  
KÖZTÁRSASÁG  
ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL**

**SZABADALMI  
LEÍRÁS  
SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY**

(11) Lajstromszám:

**211 580 A9**

(21) A kérelem ügyszáma: P/P 00273  
(22) A bejelentés napja: 1995. 06. 20.  
(67) A származtatást megalapozó bejelentés ügyszáma és napja:  
54/90 1990. 11. 27.

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>**A 61 K 9/08****A 61 K 31/54**

Az alapul szolgáló szabadalom  
száma: 2 250 197 országkódja: GB  
Az alapul szolgáló külföldi szabadalomnak  
az oltalmi idő számítása szempontjából  
figyelembe veendő kezdő napja: 1991. 11. 27.  
Az oltalom e naptól számított 20 évig tartható fenn.

A hazai oltalom kezdete: 1994. 07. 01.

(72) Feltalálók:

Szauder Sándorné, Budapest (HU)  
Egri János, Budapest (HU)  
dr. Nagy Kálmánné, Budapest (HU)

(73) Szabadalmaz:

EGIS Gyógyszergyár Rt., Budapest (HU)

(54) **Megnövelt stabilitású, szövetkárosító hatás nélküli piroxikam-oldatok****Az átmeneti oltalom az 1., 2., 5. és 6. igénypontokra vonatkozik.****HU 211 580 A9**

A találmány új, megnövelt stabilitású és szövetkárosító hatás nélküli piroxikam-oldatokra, különösen befecskendezhető vagy szemcseppként alkalmazható oldatokra vonatkozik. A találmány továbbá az ezen oldatokat előállító eljárásra is kiterjed.

A piroxikam 4-hidroxi-2-metil-N-(2-piridil)-2H-1,2-benzotiazin-3-karboxamid-1,1-dioxid kémiai nevű, hatékony gyulladáscsökkentő szer, amelyet elsősorban orálisan, kapszula alakjában adnak be a betegeknek. A mozgásszervek különféle gyulladásos megbetegedéseinek azonban gyorsabb eredmény érhető el injekciós helyi kezeléssel, ezért hatóanyagként piroxikamot tartalmazó, befecskendezhető oldatokra is szükség van. Gyulladásos megbetegedéseknél természetesen szintén kedvezőbb eredménnyel jár a helyi kezelés piroxikam-tartalmú szemcsepp alkalmazásával.

A stabil vizes oldatok készítését gátolja a piroxikamnak az a tulajdonsága, hogy vízben csak kis mértékben oldódik. Ezért a piroxikam vizes szuszpenzióját alkalmazzák szemcseppként a 899 587 sz. belga szabadalmi leírás szerint. A hatóanyag szuszpenziója befecskendezésre vagy szemcsepp céljára előnytelen.

Próbálkozások történtek az oldhatóság növelésére a piroxikam 4-es helyzetű hidroxilcsoportján keresztül való sóképzéssel. A 3 437 232 sz. német szövetségi köztársaságbeli közrebocsátási irat szerint 2 t% piroxikamot oldanak fel 8–9 közötti pH-értéken propilénglikol, etanol és víz elegyében D-(–)-N-metil-glukamin hozzáadásával. Ennek az ismert befecskendezhető oldatnak az a hátránya, hogy hosszabb ideig tartó tárolás folyamán a hatóanyag egy része kiválik az oldatból. Továbbá, intramuszkuláris beadás esetén a mintegy 40 t% koncentrációban jelenlevő propilénglikol szövetkárosító hatást fejt ki.

A 66 458 sz. publikált európai szabadalmi bejelentés szerint a piroxikam lizinnel vagy argininnel alkotott sójából porampullát készítenek, és a só közvetlenül a beadás előtt oldják desztillált vízben. Ez az ismert készítmény szemcsepp céljára nem alkalmas. Magának a porampullának a készítése viszonylag költséges, és az orvos munkáját is körülményessé teszi a befecskendezendő oldat elkészítése.

A 3 217 315 sz. német szövetségi köztársaságbeli közrebocsátási irat szerint alkil-glukaminnal készítenek piroxikamsót, és ezt poli(etilén-glikol), N,N-dimetil-acetamid és víz elegyében oldják melegítés közben. A kapott, szerves oldószert tartalmazó és 9–10 közötti pH-értékű oldat szövetingerlő hatást fejt ki intramuszkuláris beadás esetén, szemcseppként pedig nem használható.

A találmány célja megnövelt stabilitású és szövetkárosító hatástól mentes piroxikam-oldat biztosítása.

Azt találtuk, hogy ez a cél elérhető, és mind befecskendezésre, mind szemcseppnek alkalmas készítményt kaphatunk egy olyan vizes oldat alkalmazásával, amely 1–5 t% 4-hidroxi-2-metil-N-(2-piridil)-2H-1,2-benzotiazin-3-karboxamid-1,1-dioxidot, 0,5–5 t% nátrium-glicin-karbonátot – ez utóbbi képlete –

$\text{Na}^+ \text{ } ^-\text{OOC-NH-CH}_2\text{-COO}^- \text{H}_3\text{ } ^+\text{N-CH}_2\text{-COO}^- \text{Na}^+$   
és 0,5–12 t%, a folyékony gyógyszerek készítésé-

nél szokásos gyógyászati lag elfogadható adalékanyago(ka)t, előnyösen viszkozitásnövelő anyagot, felületaktív anyagot és kelátképző anyagot tartalmaz.

Az 1–5 tömeg% piroxikamot tartalmazó, 8–9 közötti pH-értékű fenti vizes oldat a stabilitását szobahőmérsékleten legalább 2 évig megőrzi, és nem fejt ki szövetkárosító hatást parenterális, például intramuszkuláris vagy szubkután beadás esetén.

A találmány szerinti eljárás értelmében a fenti készítményt állítjuk elő oly módon, hogy 1–5 t% 4-hidroxi-2-metil-N-(2-piridil)-2H-1,2-benzotiazin-3-karboxamid-1,1-dioxidot, 0,5–5 t% nátrium-glicin-karbonátot és 0,5–12 t% mennyiségű, a folyékony gyógyszerek készítésénél szokásos adalékanyag(ok)at, előnyösen viszkozitásnövelő anyagot, felületaktív anyagot és kelátképző anyagot 80–100 °C hőmérsékletű vízben oldunk.

A folyékony gyógyszerek készítésénél szokásos adalékanyagként főként viszkozitásnövelő és felületaktív anyago(ka)t, valamint kelátképző anyagot alkalmazunk.

A viszkozitásnövelő anyag(ok), például poli(vinil-pirrolidon), metil-cellulóz, hidroxil-propil-cellulóz, karboximetil-cellulóz-nátriumsó, zselatin, cellulóz-glikolát, szorbit stb. összesen általában 1–10 t% mennyiségben van(nak) jelen a készítményben. A felületaktív anyag(ok), például poli(glikoléter), így poli(etilén-glikol)-nonil-fenol-éter, poli(etilén-glikol)-szorbitán-monooléat, poli(etilén-glikol)-sztearát, poli(etilén-glikol)-propilén-glikol-éter stb. többnyire összesen 0,01–1,0 t% mennyiségben van(nak) jelen a készítményben.

Kelátképző anyagként célszerűen etilén-diamintetraecetsav-dinátriumsót alkalmazunk, rendszerint 0,01–0,1 t% mennyiségben.

Különösen szemcsepp készítése esetén adalékanyagként az oldat csímentességét elősegítő bakteriosztatikus hatású anyago(ka)t is használhatunk, például 1,1,1-triklór-2-metil-2-propanolt, cetil-piridinium-kloridot,

4-hidroxi-benzoesav-metilésztert, 4-hidroxi-benzoesav-propilésztert, S-/etil-higany(II)-tiosalicilsavnátriumsót stb. Ezeket az anyagokat rendszerint összesen 0,0001–0,05 t% mennyiségben használjuk.

A találmány szerinti eljárás értelmében a megnövelt stabilitású, szövetkárosító hatástól mentes piroxikam-oldatot úgy állítjuk elő, hogy a folyékony gyógyszerek készítésénél szokásos segédanyagokat és a nátrium-glicin-karbonátot a szükséges mennyiségű desztillált víz fő tömegében 90–100 °C közötti hőmérsékleten oldjuk, majd a kapott oldatban oldjuk a piroxikamot 90–100 °C-on. A teljes oldódás után az oldat végső tömegét desztillált víz hozzáadásával állítjuk be. Ezután az oldatot kis pórusméretű szűrőn szűrjük, és befecskendezhető oldat készítése esetén ampullákba, szemcsepp készítése esetén csepegtető flakonokba töltjük. Az ampullákat leforrasztjuk és hősterilizzzük.

Az 1. példa szerint előállított piroxikam-oldat min-tait 2 éven át tároltuk. Szilárd anyag kiválását nem tapasztaltuk és az oldat minőségi jellemzői (szín, pH,

hatóanyag-tartalom) sem változtak. Ennek alapján a találmány szerinti oldat legalább 2 évig eltartható károsodás nélkül.

Az 1. példa szerint előállított piroxikam-oldat toxicitását patkányon intramuszkuláris adagolással vizsgáltuk. 14 napig tartó megfigyelési idő alatt 1, 2, 5 illetve 8 ml/kg dózis beadásakor nem tapasztaltunk elhullást. Így az oldat LD<sub>50</sub>-értéke 8 ml/kg feletti, azaz a hatóanyag mennyiségében kifejezve 160 mg/kg feletti. Összehasonlításként megadjuk, hogy a 2 s % piroxikamot, 2 s % benzil-alkoholt, 3 s % nikotinamidot, 40 s % propilénglikolt és desztillált vizet tartalmazó ismert oldat LD<sub>50</sub>-értéke 160 mg/kg.

Az 1. példa szerint előállított piroxikam-oldattal szövettűrési vizsgálatot is végeztünk patkányon, szubkután kezeléssel. Az oldatból 0,3–0,3 ml mennyiséget fecskendeztünk be 3 hím és 3 nőstény patkánynak. Szövetkárosító hatást nem észleltünk a 14 napos megfigyelési idő alatt. Az oldat tehát a befecskendezése után nem okoz szövetkárosító hatást.

A találmány szerinti piroxikam-oldat egyszerűen előállítható, nagy stabilitású, szövetkárosító hatástól mentes és mind befecskendezésre, mind szemcsepp céljára alkalmas.

A találmányt részletesen ismertetjük a következő, nem korlátozó példákkal.

#### 1. példa

900 ml forrásig melegített vízben 0,30 g etilén-diamin-tetraecetsav-dinátriumsót, 50 g poli(vinil-pirrolidon)-t (Kollidon<sup>(R)</sup> PF 12) és 17 g nátrium-glicin-karbonátot oldunk. Az oldathoz 20 g piroxikamot adunk és 90–100 °C közötti hőmérsékleten oldjuk. A teljes oldódásig nitrogéngáz-átbuborékolatásával keverjük az oldatot. Ezután az oldat térfogatát 1000 ml-re egészítjük ki desztillált vízzel, és homogenizáljuk. A 8,5 pH-értékű oldatot 0,45 mikrométer pórusméretű szűrőn szűrjük, és 1 ml térfogatú ampullákba töltjük. Az ampullákat forrasztással lezárjuk, és 120 °C-on 20 percig sterilizáljuk.

#### 2. példa

90 ml desztillált vízben 80–100 °C közötti hőmérsékleten feloldunk 5 g poli(vinil-pirrolidon)-t, 0,03 g etilén-diamintetraecetsav-dinátriumsót, 0,1 g Pluronic<sup>(R)</sup> F-68-t /poli(etilén-glikol-propilén-glikol-éter), gyártó: Wyndotte/, 1,7 g nátrium-glicin-karbonátot és 0,0001 g S-/etil-higany(II)-tiosalicilsav-nátriumsót. A kapott oldatban 2 g piroxikamot oldunk 90–100 °C-on, nitrogéngáz átburorékolatásával történő keverés közben. A tiszta oldatot desztillált vízzel 100 ml-re egészítjük ki, homogenizáljuk, és 10 ml térfo-

gató, csepegtetővel ellátott üvegekbe töltjük. A kapott oldat szemcseppként alkalmazható.

#### 3. példa

A 2. példában leírtak szerint állítjuk elő az alábbi alkotórészeket tartalmazó oldatot:

Alkotórészek	tömeg%
piroxikam	5,0
etilén-diamin-tetraecetsav-dinátriumsó	0,1
nátrium-glicin-karbonát Pluronic <sup>(R)</sup>	
F-68	0,5
poli(vinil-pirrolidon)	10,0
S-/etil-higany(II)-tiosalicilsav-nátriumsó	0,01
desztillált víz	ad 100,00

A kapott oldat szemcseppként alkalmazható.

### SZABADALMI IGÉNYPONTOK

20

1. Megnövelt stabilitású és szövetkárosító hatás nélküli vizes piroxikam-oldat, *azzal jellemezve*, hogy 1–5 t% 4-hidroxi-2-metil-N-(2-piridil)-2H-1,2-benzotiazin-3-karboxamid-1,1-dioxidot, 0,5–5 t% nátrium-glicin-karbonátot és 0,5–12,0 t% gyógyszeriatilag elfogadható adalékanyagokat tartalmaz.

25

2. Az 1. igénypont szerinti piroxikam-oldat, *azzal jellemezve*, hogy az adalékanyagok a folyékony gyógyszerkészítmények előállításához szokásosan alkalmazott viszkozitásnövelő, felületaktív és/vagy kelátképző anyagok.

30

3. Eljárás az 1. igénypont szerinti megnövelt stabilitású és szövetkárosító hatás nélküli piroxikam-oldat előállítására, *azzal jellemezve*, hogy 1–5 t% 4-hidroxi-2-metil-N-(2-piridil)-2H-1,2-benzotiazin-3-karboxamid-1,1-dioxidot, 0,5–5 t% nátrium-glicin-karbonátot és 0,5–12,0 t% adalékanyag(oka)t 80–100 °C-on vízben oldunk.

35

4. A 3. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az adalékanyag a folyékony gyógyszerkészítmények előállításához szokásosan alkalmazott egy vagy több viszkozitásnövelő anyag, felületaktív anyag és/vagy kelátképző anyag.

40

5. Megnövelt stabilitású és szövetkárosító hatás nélküli piroxikam-oldat, *azzal jellemezve*, hogy 1–5 t% 4-hidroxi-2-metil-N-(2-piridil)-2H-1,2-benzotiazin-3-karboxamid-1,1-dioxidot és 0,5–5% nátrium-glicin-karbonátot tartalmaz.

45

6. Piroxikam-oldat, amint azt az 1–3. példa valamelyikében leírtuk.

50

7. Eljárás piroxikam-oldat előállítására, amint azt az 1–3. példa valamelyikében leírtuk.